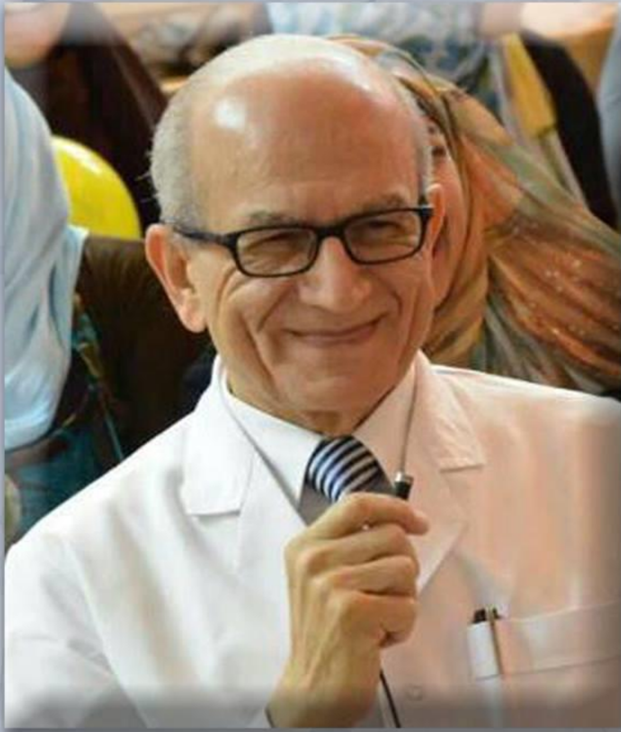




BIOCHEMISTRY

Prof/ Rasheed Bahgat

Lipid m etabolism

B-oxidation of fatty acid

Medical Sha5bta

KASR ALAINY

CAIRO UNIVERSITY - FACULTY OF MEDICINE

2ndYear

VISIT…

LANZAROTE
Caliente.COM

اتكلمنا المرة السابقة عن ال lipolysis of release of F.A from adipose tissue ... والعملية دى بتكون preparation لل oxidation of fatty acids لاننا بنخزن ال F.A فى ال adipose tissue على هيئة TAG ... وعلشان نستفيد من ال F.A اللى مخزيننها لازم نخرجها من ال adipose tissue ونوديها لل blood ثم لل other tissues ونعملها oxidation لينتج منها energy وهنتكلم عنها النهاردة ... والطريقة الرئيسية لها هى ال β-oxidation لاننا بنأكسد ال β-carbon فى ال F.A ... وفى طريقتين تانيين وهما :

- Alfa-oxidation ... بنبدأ بال oxidation of alpha-carbon
- Ω-oxidation ... بنبدأ بال oxidation of Ω-carbon

والاتنين دول بيتبعهم بردو ال β-oxidation ولذلك هى الاهم <u>β-oxidation</u>

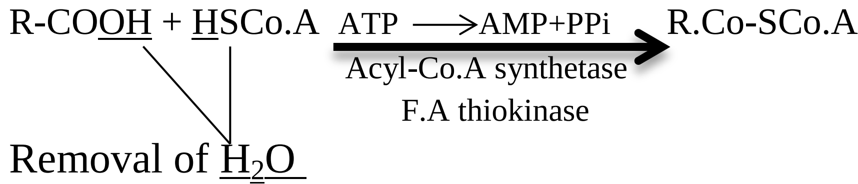
<u>β-oxidation</u>

- Site : mitochondria of tissues
- بحول فيها ال F.A الى acetyl-Co.A ... ودى تعتبر incomplete oxidation لانه لسة عندى acetyl-Co.A وده بيدخل kreb's cycle ويتحول الى $H_2O + CO_2$
- ال F.A يدينى acetyl-Co.A طالما انه Even chain F.A يعنى عدد زوجى من ال C ... ولكن لو كان odd chain F.A وده بيكون very uncommon وده بيطلعلى فى الاخر propionyl Co.A لانه فيه 3C
- يعنى لو عندى مثلا F.A فيه 18C واعمله β-oxidation هيتحول الى F.A فيه 16C + acetyl-Co.A واعمل كدا كل مرة أشيل 2C بتوع ال acetyl-Co.A
- انما لو كان odd chain فى الجسم واعمله β-oxidation بنفس الطريقة ... فى الاخر هيتبقى 5C وهيطلع (2C) propionyl Co.A (3C) + acetyl-Co.A
- ال β-oxidation مابتحصلش لا فى ال RBCs ولا فى ال adrenal medulla ولا فى ال brain ... ليييييييه ؟!!!!
- لان فى ال RBCs مافيش mitochondria
- اما فى ال brain ال BBB بيمنع انتقال ال F.A لل brain الا ببطء شديد لايكفى to supply energy ولذلك الانزيمات بتاع ال β-oxidation مش موجودة فى ال mitochondria بتاع ال brain لانه مالهاش لزمة هناك ولكن ال Glucose هو المصدر الاساسى للenergy وفى ال fasting state ال keton bodies اللى هى ناتجة عن oxidation of fatty acids
- ال adrenal medulla زيها زى ال brain بالضبط لانها nervous tissue

<u>هنقسم ال oxidation of fatty acids الى ثلاث مراحل :</u>

المرحلة الاولى :

- Activation of F.A تحوله الى acyl-Co.A ونشبكه فى ال Co.A وبتحصل على ال outer membrane بتاع ال mitochondria

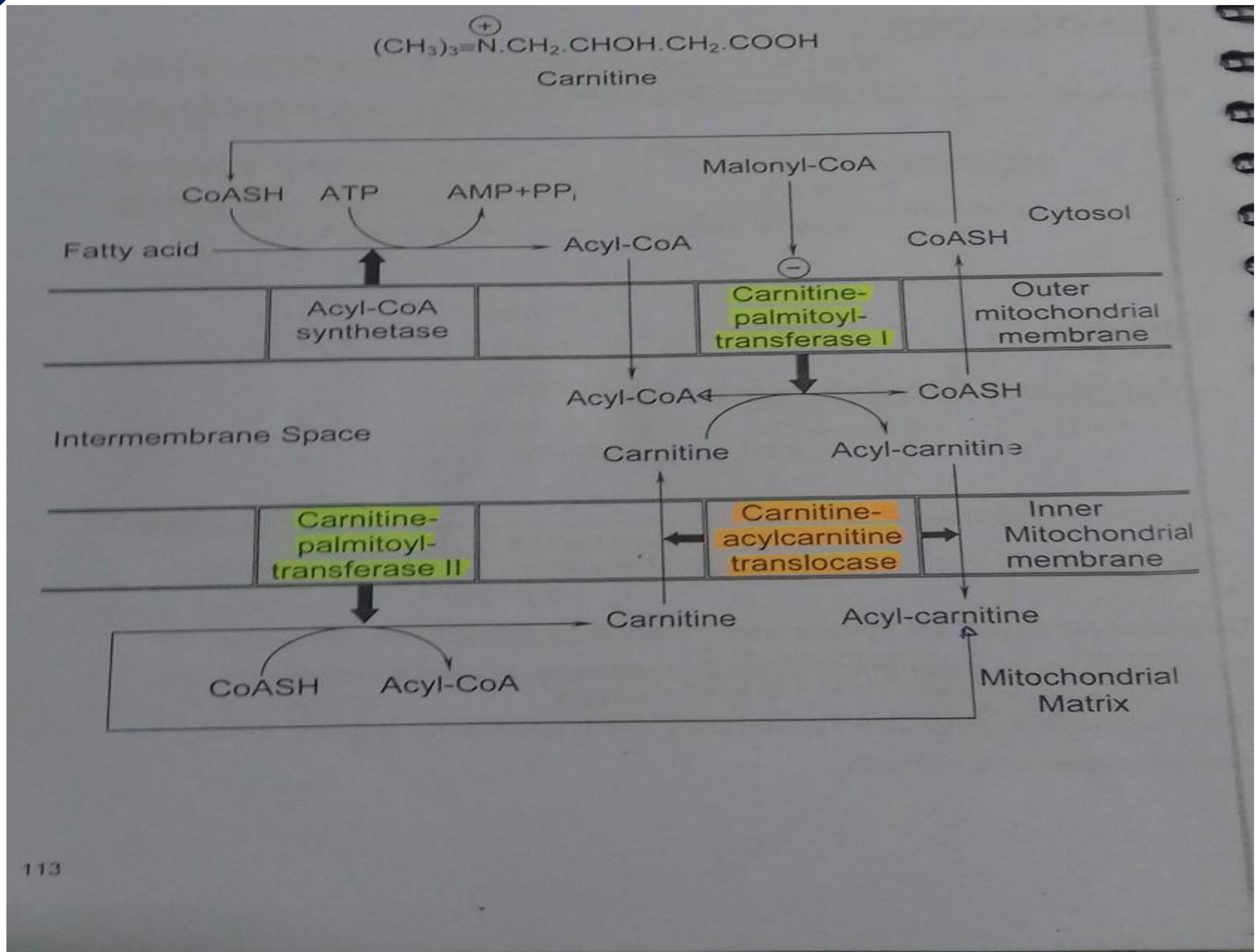


- وال F.A مع ال Co.A بينهم thioester bond ودى high E bond وعشان كدا محتاج ATP ك مصدر للطاقة ويتحول الى AMP + PPi ليه ؟!
- عشان الانزيم بيعمل كدا ؛ طيب ليه الانزيم بيحوله الى AMP+PPi وليس Pi +ATP ؟!!!!
- طبعا ده افضل لانه بيخلى التفاعل irreversible لان ال PPi اللناتجة بتبقى hydrolyzed الى 2 inorganic phosphate بال pyrophosphatase وكدا التفاعل بقى اسرع
- ال activating enzyme هنا هو ال Acyl-Co.A synthetase = F.A thiokinase وعندى منه كذا نوع موجودين على اماكن مختلفة من الخلية ؛ فيه منها موجود على ال outer mitochondrial membrane وفيه منها على ال peroxisomes وفيه موجود فى ال mitochondrial matrix
- اللى موجود على outer mitochondrial membrane ⟵ oxidize long chain F.A
- اللى موجود على mitochondrial matrix ⟵ short & medium chain F.A
- اللى موجود على peroxisomes ⟵ very long chain F.A

المرحلة التانية:

- Transport fatty acid into mitochondria
- بعد ما حولت ال F.A الى acyl-Co.A يدخل عادى من ال outer mitochondrial membrane ويدخل فى ال intermembrane space لكن المشكلة انه مايقدرش يعدى ال inner mitochondrial membrane وانا محتاج انه يدخل mitochondrial matrix لان الانزيمات موجودة فيها ولكن ال Co.A derivatives بصفة عامة ماتدخلش من ال inner mitochondrial

carnitine shuttle فيدخلها عن طريق membrane



1- تفاعل ال acyl-Co.A مع ال carnitine بحمل ال acyl عليه ويطلع acyl-carnitine + Co.Ash وال Co.Ash يطلع برا ال mitochondria تانى عشان استعمله فى oxidation of new F.A وال acyl-carnitin ده ممكن يعبر ال inner mitochondrial membrane فى مقابل ان ال carnitine يطلع عن طريق ال tranlocase اللى هو transport Ptn وبسميه كدا لانه بيغير ال location ويعتبر anti porter بيطلع ويدخل فى نفس الوقت

2- ال acyl-carnitine بعد ما دخل ال matrix نجيبله Co.AsH من داخل ال matrix ونفك ال acyl-carnitine الى acyl تنقله بال Co.A (acyl-Co.A) وال carnititne يطلع برا كان فيه انزيم على ال outer membrane وواحد تانى على ال inner membrane والاتنين وظيفتهم يبدلوا ال F.A من Co.A الى carnititne والعكس ... يعنى تفاعل reversible اسمه CPT I,II = Carnitine-Palmitoyl transferase I,II

- طب ليه التفاعل ده reversible ؟!! ... لان ال high E bond اللى بين ال Co.A وال acyl هى نفسها اللى بين ال carnititne و Co.A
- احنا احتاجنا carnititne و CPT I,II عشان ادخل ال F.A الى ال mitochondrial matrix

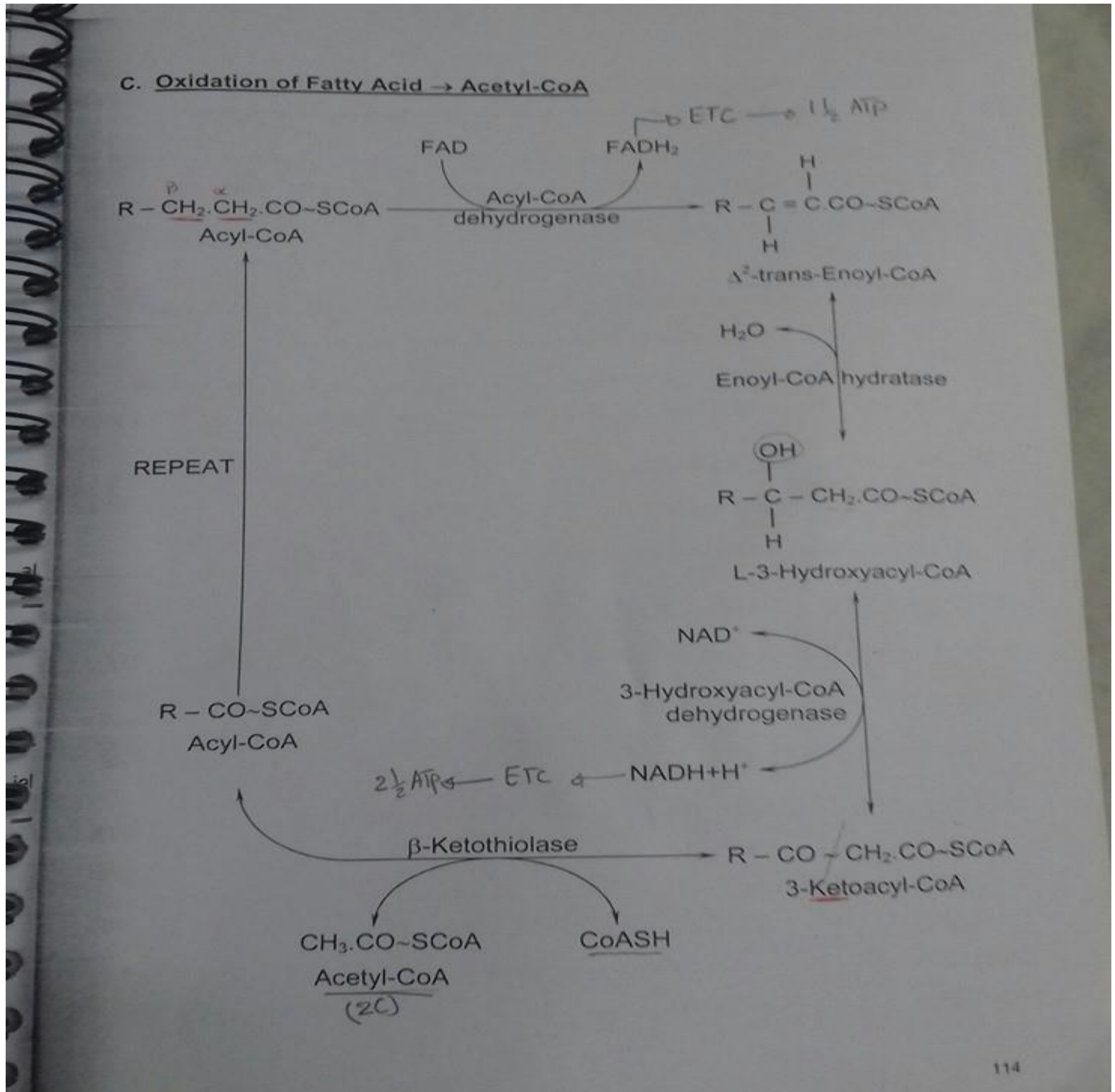
- ال Co.A اللى جوا ال matrix اتبنى جوا ال mitochondria يعنى ماتصنعش برا وبعدين دخل جوا

ملحوظة : كل ده ينطبق على ال long chain F.A لكن ال short & medium بيدخلو عادى

المرحلة التالتة :

Oxidation of F.A → acetyl-Co.A

- لو عندى F.A اللى هو عن Radicle (R) و COOH فال R دى عبارة عن CH_3-CH_2- ……. –COOH فانا هفك من ال R دى 2 CH_2 لان دول اللى هيحصل عليهم ال reaction وهيكون صيغته كدا R-CH-CH-C~SCo.A

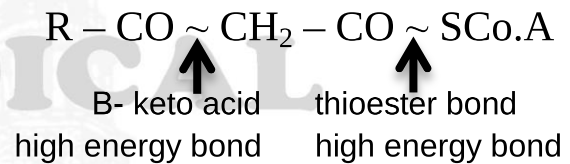


1- اول خطوة بتتم عن طريق acyl-Co.A dehydrogenase واللى بيشيل 2H من ألفا و بيتا Carbon من ال acyl-Co.A (C2 , C3) على ال FAD ⟵ $FADH_2$ وهيتكون (=) بين (C2 , C3) وبنسميها Δ^2 (Capital Delta-2) لان ال (=) double bond دايما بنرمز لها برمز Δ وبتكون capital واسم المركب ده Δ^2-trans-enoyl-Co.a وطبعا ال $FADH_2$ يدخل ال ETC اللى هى غريبة جدا فى ال mitochondria ويطلع 1.5 ATP

2- ال Δ^2-trans-enoyl-Co.a بضيف عليه H_2O باستخدام Enol-Co.A hydratase ولانى هنا بضيف H_2O ومابكسرش فسميته hydratase لكن لو بكسر يبقى هسميه hydrolase وهنا اضفت OH على ال Beta.Carbon و اضفت H على ال Alpha.Carbon لانها اسمها Beta.Oxidation يبقى لازم ال O يروح على ال Beta.Carbon والمركب الناتج هو L- 3-hydroxyacyl-Co.A بعد كدا نشيل منه 2H من ال Beta.Carbon ويتبقى (C=O) ويتحول الى 3-ketoacyl-Co.A بنشيله على $NADH,H^+$ ⟵ ETC ⟵ 2.5 ATP والانزيم اللى عمل كدا اسمه 3-hydroxyacyl-Co.A dehydrogenase

- بكدا لغاية دلوقتى عندى 4 ATP من $FADH_2$ و $NADH,H^+$ وكونت 3-ketoacyl Co.A وكونت فيها high E bond نتيجة لل oxidationاللى حصل وال طاقة اللى ناتجة منه

$$R - CO \sim CH_2 - CO \sim SCo.A$$



3- هنكسر المركب دة بين R – Co و الـ CH2 – Co ~ SCo.A و نشيل الـ R – Co على Co.ASH فهيبقى (Acyl Co.A) R – Co~S Co.A
و الفرق بين الناتج دة و اللي انا ابتديت بيه في الاول خالص (2C) و اللي هما هيطلعوا على هيئة Acetyl Co.A و الانزيم هنا β keto-thiolase و سميته كدة لانه بيكسر باضافة thiol (s) الكبريت عند الـ β keto-group و التفاعل reversible لانه بيكسر high E. bond و بيبني high E. bond في المقابل.

- و الـ acyl-Co.A الناتج نكرر بيه نفس الدورة تاني، يعني نفرض اني بدأت بالـ palmitic acid (16 C) و عمل palmitoyl Co.A في النهاية هيبقى عندي 14 C F.A. + acetyl Co.A ثم دورة اخرى يتبقى 12 C F.A. + acetyl Co.A و هكذا....
و بكدة يلزم كام دورة عشن نخلص الـ palmitic acid ؟!!
7.. لأن اخر دورة هتطلع 2 aceyl Co.A (4 C) يبقى الناتج 8 aceyl Co.A
و لو بدأت بالـ stearic acid (18C) يبقى محتاج 8 دورات عشان اطلع 9 acetyl Co.A

و بكدة خلصنا الـ β oxidation.

- يوجد 3 انواع من الـ aceyl Co.A dehydrogenase حسب طول الـ chain of F.A. هل هي medium, long or sohrt و احيانا بيبقى في نقص في احدهم.
- كدة الـ β oxidation تكون multicyclic process يعني بتتكرر كتير و تشمل 4 خطوات:
dehydrogenation (FAD) → hydration (H_2O) → dehydrogenation (NADH) → thyiolysis (Co.ASH)
- لو عايز احسب كام acetyl Co.A ناتج من كل F.A.:
- even chain F.A. = n/2 باقسم عدد الـ (C) على 2
- odd chain F.A. = (n-3)/2 باطرح 3 من عدد الـ (C) و بعدين اقسم على 2 لأن دول اللي هيطلعوا على هيئة propionyl-Co.A(may give glucose but very rarly) و قلنا الكلام دة قبل كدة.

أهمية الـ β oxidation:

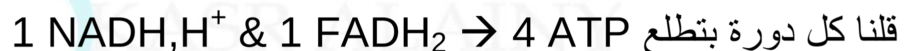
1- major source of energy during fasting.
2- Acetyl-Co.A has many important fates.

Energy yeid of β oxidation:

<u>هنحسب الـ energy loss:</u>
لو خدنا الـ palmitic acid كمثال...


Palmitic acid + ATP → Palmitoyl-Co.A + AMP + PPi
يعادل فقد 2 ATP لأني فقدت 2 high E. bond.

<u>هنحسب الـ energy gain:</u>


قلنا كل دورة بتطلع 4 ATP → 1 NADH,H^+ & 1 $FADH_2$
- و لو ابتديت بالـ palmitic acid... 28 ATP →7 دورات
عدد الدورات = عدد الـ acetyl Co.A – 1 يعني 8 acetyl Co.A و كل واحدة acetyl Co.A بتطلع 10 ATP من الـ Krebs' cycle يبقى 80 ATP
يبقى كله 28 ATP + 80 ATP = 108 ATP – 2 ATP (E. loss) = 106 ATP
" لو سألني الـ ATP الناتج من palmitoyl-Co.A هنا معنديش loss يبقى 108 ATP.
- لو سألني عن الـ stearic acid (18C)
9 Acetyl Co.A (90 ATP) + 8 cycles (32 ATP) – 2 loss = 120 ATP

Regulation of F.A. oxidation:

ممكن نعتبر الـ regulation على مستوى الـ body as a whole او على مستوى كل خلية على حدا.. ليه باقول كدة؟
- لأن **على مستوي الجسم كله** الـ F.A. oxidation هيزيد او هيقل على حسب

<u>availability of F.A.</u> و بيكون available during fasting و بيخرج من الـ adipose tissue.

<u>During feeding:</u>

يقل الـ release of F.A. من الـ adipose tissue لأن الـ insulin كتير و دة بيـ inhibit lipolysis

و كمان الـ glucose كتير يدخل الـ tissue يطلع glycerol 3-p و يعمل re-esterification of F.A.

و كمان يزود lipogenesis لأنى بازود الـ malonyl Co.A و دة اللي بيعمل الـ lipogenesis و كمان بيـ inhibit CPT I اللي بيدخل الـ acyl Co.A داخل الـ mitochondria.

الـ malonyl Co.A بيتكون اثناء الـ lipogeneosis و دة لأني بابني F.A. دلوقتي و مينفعش اكسر في نفس الوقت فمينفعش الـ F.A. يدخل الـ mitochondria.

<u>During Fasting:</u>

يحصل العكس.. يقل الـ insulin فالـ lipolysis يزيد

يقل الـ re-esterfication فيخرج الـ F.A. من الـ adipose tissue.

مفيش lipogenesis مفيش malonyl Co.A مفيش inhibition of CPT I و يدخله الـ mitochondria.

و لكن **على مستوى كل خليه**.. بيكون حسب <u>it's requirement of ATP</u>.

لما يكون معندهاش ATP تزود الـ oxidation of F.A.

لما يكون عندها ATP تقلل الـ oxidation of F.A. ازاي ؟؟



